



TITLE:

# Structural and Functional Analysis of Iron Ion-Coordinating Cyclic Peptides( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Kobayashi, Yuka

---

CITATION:

Kobayashi, Yuka. Structural and Functional Analysis of Iron Ion-Coordinating Cyclic Peptides. 京都大学, 2018, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21050>

RIGHT:

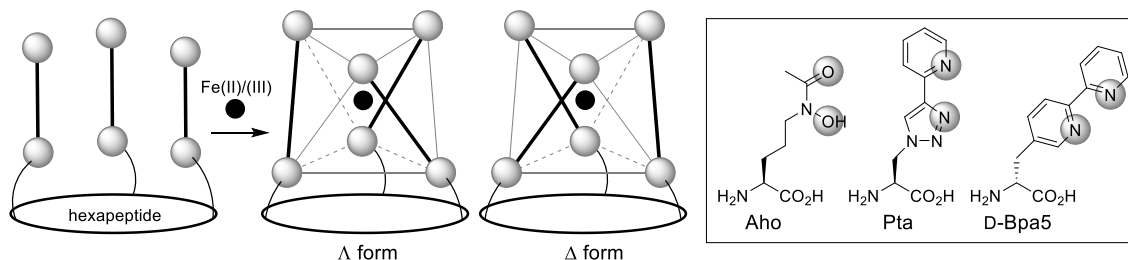
許諾条件により本文は2019-03-25に公開; 許諾条件により要旨は2018-06-25に公開

京都大学	博 士（薬科学）	氏 名	小林 由佳
論文題目	Structural and Functional Analysis of Iron Ion-Coordinating Cyclic Peptides (鉄イオン配位性環状ペプチドの構造および機能解析)		

(論文内容の要旨)

鉄は生体機能の維持に必須の元素であり、生体外から摂取する必要がある。一部の微生物では、シデロフォアと呼ばれる高いFe(III)配位性を持つ化合物を分泌し、環境中の鉄をFe(III)–シデロフォア錯体として捕捉することでトランスポーターを介して取り込む機構が発達している。Fe(III)もしくはFe(II)と3つの二座配位子で構成される正八面体型錯体には金属中心における $\Delta$ 型もしくは $A$ 型の光学異性体が存在し、ペプチド部位と金属中心部位の両方のキラリティーがトランスポーターによる分子認識や細胞内への取り込みに影響を与える可能性がある。金属中心キラリティーの発現原理を理解しその構造や機能を制御できれば、生体分子による錯体の分子認識機構の理解につながることを期待される。

このような背景の下、金属配位性官能基を有する環状ペプチドによる金属中心のキラリティー誘起に関する知見を得ることを目的として、鉄イオン配位性環状ペプチドの創製と構造・機能解析を行った。天然由来のシデロフォアに見られる環状ヘキサペプチドに着目して、このテンプレート構造に金属配位性官能基を有するアミノ酸を組み込んだ様々な環状ペプチドを設計・合成し、各ペプチドの鉄イオン配位特性や金属中心のキラリティーをはじめとする錯体構造の解析を行った。



## 第一章：Dfcy誘導体の合成と機能解析

デフェリフェリクリシン [Dfcy: *cyclo*(-Aho-Aho-Aho-Ser-Ser-Gly-)] は麴菌により産生されるペプチド性シデロフォアであり、側鎖に存在する3つの二座配位子ヒドロキサム酸がFe(III)と六配位八面体型錯体を形成する。Dfcyの類縁ペプチドでは、共通して3残基のFe(III)配位性アミノ酸*N*-acetyl-*N*-hydroxy-L-ornithine (Aho) が連続して配置されている。このアミノ酸配列の意義を調べることを目的として、環状ヘキサペプチド上に1残基おきにAhoを配置した2つのDfcy誘導体を合成した。2つの誘導体はいずれもFe(III)錯体を形成したが、Fe(III)との親和性や錯体の安定性はDfcyと比較して低く、Dfcyの強力なFe(III)との結合親和性には連続した3残基のAho配列が重要であることが示唆された。

## 第二章：Fe(II)配位性ペプチドの金属中心キラリティー誘起に着目した構造・機能解析

### 第二章第一節：トリアゾリルピリジン含有環状ペプチド–Fe(II)錯体の金属中心キラリティーの誘起特性と錯体構造の解析

2-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)pyridineは、Huisgen環化反応によって構築可能なFe(II)配位性複素環である。著者は、環状ヘキサペプチドテンプレートに導入するアミノ酸として[4-(2-pyridinyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-L-alanine (Pta) を選択し、PtaとGlyを交互に配置した環状ヘキサペプチドを設計・合成した。この環状ペプチドは高いFe(II)親和性を示し、そのFe(II)錯体では $\pi$ - $\pi^*$ およびMLCT吸収帯領域におけるCDシグナルが観測されたことから、優先的な金属中心のキラリティーの生成が明らかとなった。また、この環状ペプチドと同一のアミノ酸配列からなる直鎖状ペプチドでは、反対の金属中心のキラ

リティーを誘起することを見出した。

## 第二章第二節：ビピリジン含有環状ペプチド-Fe(II)錯体の金属中心キラリティーの誘起特性と錯体構造の解析

2,2'-BipyridineはFe(II)をはじめとする様々な金属イオンと錯体を形成し、遷移金属触媒を用いた有機反応におけるリガンドとして広く用いられている。著者は、Fe(II)配位性を有するアミノ酸[(2,2'-bipyridin)-5-yl]-alanine (Bpa5) を設計し、3残基ずつのD-Bpa5とGlyを交互に配置した環状ヘキサペプチドを合成した。一般に、2,2'-bipyridineはFe(II)と3:1の錯体を形成し金属中心のキラリティーは $\Lambda$ 体と $\Delta$ 体間の平衡状態にあるが、この環状ペプチドとFe(II)との1:1の錯体では $\Lambda$ 体のみが存在した。また、各種NMRスペクトル測定およびMDシミュレーションによりFe(II)錯体のコンフォメーションを解析し、主鎖の一部で分子内水素結合が形成された複数の構造が溶液中で存在することが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、天然のシデロフォアの構造を基盤とした合成化学的および生物無機化学的研究について記述している。第一章において著者は、デフェリフェリクリシンの構造にヒントを得て、環状ヘキサペプチドにヒドロキサム酸型の配位性官能基を導入した C3 対称化合物を種々合成した。構造解析の結果、配位性官能基を有するアミノ酸が 3 残基連続したデフェリフェリクリシン型構造が錯体形成に重要であることを明らかにした。引き続き第二章第一節において、容易に合成可能な配位性官能基としてトリアゾリルピリジンを採用し、検討を実施した。著者は本側鎖を有する光学活性なアミノ酸を合成する方法論を確立し、数種類の環状および直鎖ペプチドを合成することに成功した。Fe(II)との親和性の評価を行った結果、環状ペプチドが高い Fe(II)親和性を示し、本環状ペプチドが金属中心のキラリティーを効率的に構築できることを明らかにした。特筆すべきこととして、同様のアミノ酸配列を有する直鎖ペプチドが反対のキラリティーを誘起することも見出している。第二節において、ピピリジンを配位性官能基とするペプチド合成と構造解析を行い、金属中心キラリティーに関する興味深い知見を得た。

これらの研究成果は、ペプチド化学と金属錯体化学の研究領域を大きく発展させるものとして高く評価される。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 30 年 6 月 25 日以降